

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi Stroke

Stroke adalah tanda-tanda klinis yang berkembang cepat akibat gangguan fungsi otak fokal (atau global), dengan gejala-gejala yang berlangsung selama 24 jam atau lebih, dan dapat menimbulkan kematian (WHO, 2016). Stroke juga didefinisikan sebagai Stroke merupakan penurunan sistem saraf dengan onset yang mendadak berlangsung setidaknya 24 jam dan diduga berasal dari pembuluh darah. Stroke dapat berupa iskemik dan hemoragik. Serangan iskemik transient (TIA) yang berfokus pada gangguan fungsi syaraf iskemik yang berlangsung kurang dari 24 jam dan biasanya kurang dari 30 menit. Manifestasi klinis berupa gejala seperti kelemahan, ketidakmampuan untuk berbicara, kehilangan penglihatan, vertigo, atau jatuh, defisit neurologis pada pemeriksaan fisik tergantung pada daerah otak yang terlibat (Dipiro *et al*, 2015).

2.1.1 Anatomi Otak

Otak manusia kira-kira mencapai 2% dari berat badan dewasa. Otak menerima 15% dari curah jantung memerlukan sekitar 20% pemakaian oksigen tubuh, dan sekitar 400 kilokalori energi setiap harinya. Otak bertanggung jawab terhadap bermacam-macam sensasi atau rangsangan terhadap kemampuan manusia untuk melakukan gerakan-gerakan yang disadari, dan kemampuan untuk melaksanakan berbagai macam proses mental, seperti ingatan atau memori, perasaan emosional, intelegensia, berkomunikasi, sifat atau kepribadian dan ramalan. Berdasarkan gambar dibawah, otak dibagi menjadi lima bagian, yaitu otak besar (serebrum), otak kecil (serebelum), otak tengah (mesensefalon), otak depan (diensefalon), dan jembatan varol (pons varoli) (Russell J. Greene and Norman D.Harris, 2008).

2.1.1.1 Otak besar (serebrum) merupakan bagian terbesar dan terdepan dari otak manusia. Otak besar mempunyai fungsi dalam mengatur semua aktivitas mental, yang berkaitan dengan kepandaian (intelegensia), ingatan (memori), kesadaran, dan pertimbangan. Otak besar terdiri atas Lobus Oksipitalis sebagai pusat penglihatan, Lobus temporalis yang berfungsi

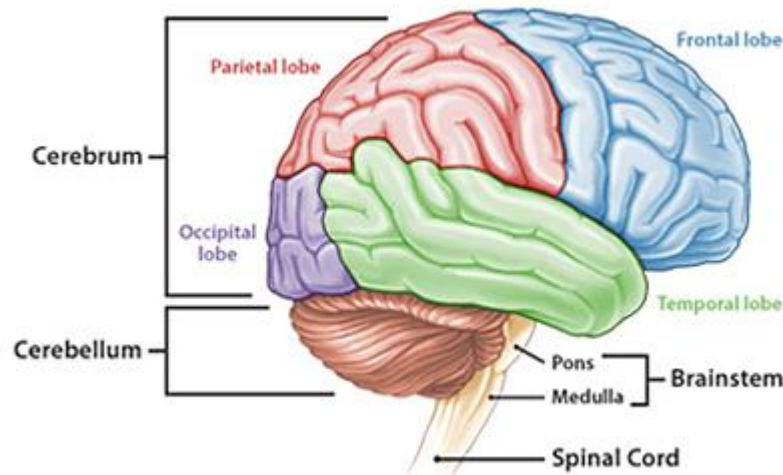
sebagai pusat pendengaran, dan Lobus frontalis yang berfungsi sebagai pusat kepribadian dan pusat komunikasi.

2.1.1.2 Otak kecil (serebelum) mempunyai fungsi utama dalam koordinasi terhadap otot dan tonus otot, keseimbangan dan posisi tubuh. Bila ada rangsangan yang merugikan atau berbahaya maka gerakan sadar yang normal tidak mungkin dilaksanakan. Otak kecil juga berfungsi mengkoordinasikan gerakan yang halus dan cepat.

2.1.1.3 Otak tengah (mesensefalon) terletak di depan otak kecil dan jembatan varol. Otak tengah berfungsi penting pada refleks mata, tonus otot serta fungsi posisi atau kedudukan tubuh.

2.1.1.4 Otak depan (diensefalon) terdiri atas dua bagian, yaitu thalamus yang berfungsi menerima semua rangsang dari reseptor kecuali bau, dan hipotalamus yang berfungsi dalam pengaturan suhu, pengaturan nutrisi, penjagaan agar tetap bangun, dan penumbuhan sikap agresif.

2.1.1.5 Jembatan varol (pons varoli) merupakan serabut saraf yang menghubungkan otak kecil bagian kiri dan kanan. Selain itu, menghubungkan otak besar dan sumsum tulang belakang.



Gambar 1 Anatomi Otak

2.2 Epidemiologi Stroke

Berbagai penelitian epidemiologi terkait prevalensi stroke di berbagai penjuru dunia telah dilakukan. Berdasarkan *Heart Disease and Stroke Statistics* pada tahun 2013 stroke menduduki peringkat keempat untuk lima penyebab utama kematian di Amerika Serikat. Jumlah kematian stroke menurun hingga sebesar 18,2 % pada taun 2003 hingga taun 2013. Namun pada setiap tahunnya, sekitar 795.000 orang mengalami stroke baru atau stroke berulang (iskemik atau hemorage). Data hasil wawancara Kesehatan Nasional menyatakan bahwa pasien rawat inap untuk stroke iskemik meningkat dikalangan remaja dan dewasa (Mozaffarian *et al*, 2016). Menurut WHO, pada setiap tahunnya sekitar 15 juta orang mengalami stroke dan sekitar 5 juta orang menderita kelumpuhan permanen. Di kawasan Asia tenggara terdapat 4,4 juta orang mengalami stroke (WHO, 2010). Pada tahun 2020 diperkirakan 7,6 juta orang akan meninggal dikarenakan mengalami penyakit stroke ini (Misbach, 2010).

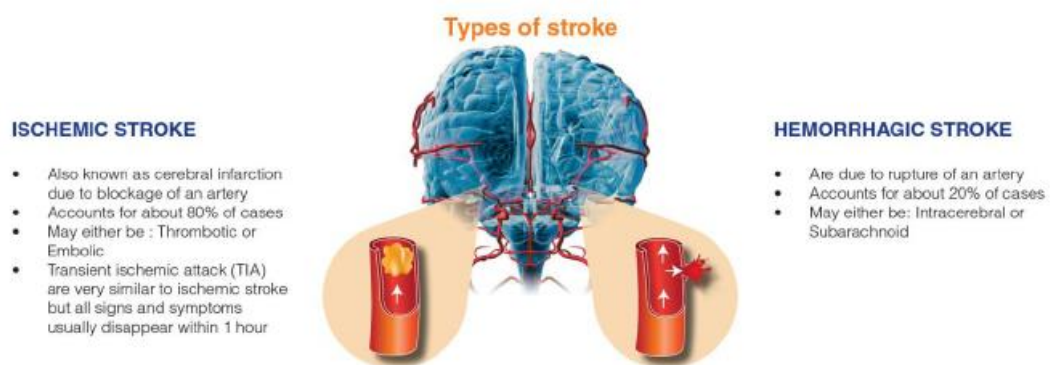
Berdasarkan data yang berhasil dikumpulkan oleh Yayasan Stroke Indonesia (Yastroki), masalah stroke semakin penting karena kini jumlah penderita stroke di Indonesia adalah terbanyak dan menduduki urutan pertama di Asia. Jumlah kematian yang disebabkan oleh stroke menduduki urutan kedua pada usia diatas 60 tahun dan urutan kelima pada usia 15-59 tahun (Yastroki, 2012).

Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Nasional tahun 2013, sebanyak 57,9% terdiagnosis oleh tenaga kesehatan (nakes). Prevalensi stroke berdasarkan diagnosis nakes dan gejala tertinggi terdapat di Sulawesi Selatan (17,9%), DI Yogyakarta (16,9%), Sulawesi Tengah (16,6%), diikuti Jawa Timur sebesar 16 per mil sedangkan Sumatera Barat sebesar 12,2 per mil (RISKESDAS, 2013).

2.3 Klasifikasi dan Etiologi Stroke

Berdasarkan penyebabnya stroke dapat digolongkan menjadi dua golongan yaitu stroke iskemik dan stroke hemoragik. Stroke iskemik terdiri dari 2/3 berupa stroke trombotik dan 1/3 berupa stroke embolik, sedangkan stroke pendarahan terdiri dari perdarahan intraserebral dan pendarahan subarahnoid (Bahrudin, 2010).

Menurut Davenport dan Dennis, secara garis besar stroke dapat dibagi menjadi dua bagian yaitu stroke iskemik dan stroke hemoragik. Di negara barat dari seluruh penderita stroke yang terdata, 80% merupakan jenis stroke iskemik sementara sisanya merupakan jenis stroke hemoragik. Stroke iskemik adalah tanda klinis disfungsi atau kerusakan jaringan otak yang disebabkan kurangnya aliran darah ke otak sehingga mengganggu kebutuhan darah dan oksigen di otak (Glen Y *et al.*, 2015). Penyebab stroke iskemik yang utama diantaranya adalah Thrombosis dan kardiogenik emboli. Sebuah ilustrasi penyebab stroke iskemik ditunjukkan pada gambar 2.1 (Silva *et al.*, 2011). Pada stroke hemoragik dapat dibagi menjadi *intracerebral hemorrhage* (ICH) (biasanya disebabkan oleh pecahnya pembuluh yang menembus di otak) dan *subarachnoid hemorrhage* (SAH) (yang disebabkan oleh pecahnya aneurisma intrakranial yang terdapat di dalam ruang subarachnoid sekitar otak). Stroke dapat lebih diklasifikasikan berdasarkan penyebab atau wilayah yang terkena dampak dari otak (Paresh P, 2011).



Gambar 2 Tipe Stroke (Lampl Y *et al.*, 2014)

Semua *cerebrovascular diseases* (CVD) atau penyakit serebrovaskular berasal dari adanya gangguan pada pembuluh yang berfungsi menyuplai atau mengalirkan darah ke otak. Adanya perubahan pada dinding pembuluh mengakibatkan terhalangnya aliran darah yang dapat menyebabkan trombosis dan sumbatan aliran darah di bagian pembuluh. Selain itu, adanya gangguan suplai darah dan infark yang berturut-turut dapat terjadi oleh emboli yang timbul dari bagian jaringan vaskular yang lemah di bagian proksimal pada cabang otak yang

sehat dan banyak terletak di bagian distal utama arteri atau dari pembuluh arteri yang terletak di jantung (Hossman K.A, 2010).

2.3.1 Stroke Iskemik

Stroke iskemik adalah akibat dari kurangnya aliran darah pada otak, yang sering disebabkan oleh emboli dari ekstrakranial atau trombosis di intrakranial. Pada tingkat seluler, setiap proses yang mengganggu aliran darah ke otak dapat menyebabkan suatu keadaan iskemik yang akan mengakibatkan kematian sel-sel otak dan infrak otak (Becker *et al.*, 2010). Pada saat istirahat, otak menerima 20% dari curah jantung yang sangat sensitif terhadap kondisi iskemia dan dapat memicu kejadian kompleks yang dapat mengakibatkan kerusakan permanen otak (Guo *et al.*, 2013).

2.3.1.1 Trombosis

Trombosis merupakan perubahan patologis dari plak aterosklerosis. Aterosklerosis adalah salah satu faktor terjadinya obstruksi vaskular yang mengakibatkan terjadi stroke trombolitik dimana plak aterosklerosis dapat menjadi lebih tebal dan menyebabkan penyempitan pembuluh darah. Hal ini menyebabkan trombosit teragregasi dan memicu berkembangnya trombus pada plak. Gumpalan darah (Thrombus) yang mengalir menuju otak dan pembuluh darah yang lainnya dapat menyebabkan penyumbatan sehingga perfusi terganggu sehingga mengakibatkan kematian pada sel (Kanyal *et al.*, 2015).

2.3.1.2 Emboli

Emboli serebral mengacu pada bekuan darah yang terbentuk pada sistem peredaran darah seperti jantung dan arteri besar pada dada dan leher. Pada sepertiga pasien stroke iskemik, emboli yang menuju ke otak berasal dari jantung, terutama fibrilasi atrium. Selain bekuan darah, fibrin, dan potongan plak ateromatosa ada juga bahan yang berkontribusi untuk embolisasi seperti lemak, udara, rumpun bakteri, dan benda asing yang berjalan ke sirkulasi sentral (Kanyal *et al.*, 2015).

2.3.1.3 Aterosklerosis

Salah satu penyakit yang paling umum yang mempengaruhi arteri adalah aterosklerosis. Hal ini disebabkan oleh adanya endapan plak lemak pada dinding arteri. Sementara pembentukan lesi aterosklerosis dapat mempengaruhi arteri terutama pada arteri koroner jantung yang paling sering terkena. Manifestasi aterosklerosis ialah terjadi iskemik karena berkurangnya aliran darah, aneurisma atau perdarahan akibat mengecilnya dinding pembuluh darah dan adanya plak aterosklerotik sehingga membentuk emboli yang dapat berjalan jauh ke seluruh pembuluh (Martin M.Z, 2003).

2.3.2 Stroke Hemoragik

Stroke hemoragik merupakan kerusakan jaringan otak yang disebabkan oleh perdarahan di dalam atau di sekitar otak. Stroke hemoragik memiliki angka kejadian lebih sedikit dibandingkan stroke iskemik, namun sebagian besar kematian di dunia disebabkan oleh stroke hemoragik. Kerusakan fatal pada otak dapat menyebabkan kelumpuhan, kesulitan berbicara, berpikir dengan benar atau melakukan aktifitas sehari-hari (JAMA, 2010). Stroke hemoragik (13% dari stroke) termasuk perdarahan subarachnoid (SAH), perdarahan intraserebral, dan hematoma subdural. SAH mungkin akibat dari trauma atau pecahnya aneurisma atau arteriovenous malformation intrakranial (AVM). Perdarahan intraserebral terjadi bila pembuluh darah pecah di dalam otak menyebabkan hematoma. hematoma subdural biasanya disebabkan oleh trauma (Dipiro *et al.*, 2015).

2.3.2.1 Perdarahan Subarachnoid

Perdarahan Subarachnoid (SAH) disebabkan oleh trauma dan pecahnya aneurisma sakular adalah penyebab paling umum dari SAH nontraumatik, terhitung sekitar 85% dari kasus spontan SAH. Sekitar 15% dari kasus, dua pertiga adalah karena perdarahan perimesencephalic idiopatik, yang merupakan suatu bentuk nonaneurysmal inak SAH yang mungkin berasal dari vena dalam (Marder *et al.*, 2014). Dampak dari SAH adalah terjadinya cedera permanen pada (SSP) sistem saraf pusat (Sacco *et al.*, 2013).

2.3.2.2 Perdarahan Intracerebral

Perdarahan Intracerebral (ICH) kemungkinan terbesar didasari oleh penyakit pembuluh darah kecil. Dapat berawal dari hipertensi yang mengarah ke vasculopathy hipertensi menyebabkan perubahan degeneratif mikroskopis pada dinding pembuluh darah yang dikenal sebagai lipohyalinosis. Perubahan degeneratif pada dinding pembuluh ditandai dengan hilangnya sel otot polos, penebalan dinding, penyempitan lumen, pembentukan mikroaneurisma dan mikrohemorag. Hematoma menyebabkan cedera mekanik langsung ke parenkim otak yang ditandai dengan pecahnya pembuluh awal. Edema perihematoma berkembang dalam 3 jam pertama dari onset gejala. Selanjutnya, darah dan plasma memediasi proses cedera sekunder termasuk juga respon inflamasi, aktivasi kaskade koagulasi, dan deposisi besi dari degradasi hemoglobin. Akhirnya, hematoma dapat terus berkembang yang mengakibatkan pecahnya pembuluh darah (Caceres *et al.*, 2012).

2.3.2.3 Hematoma Subdural

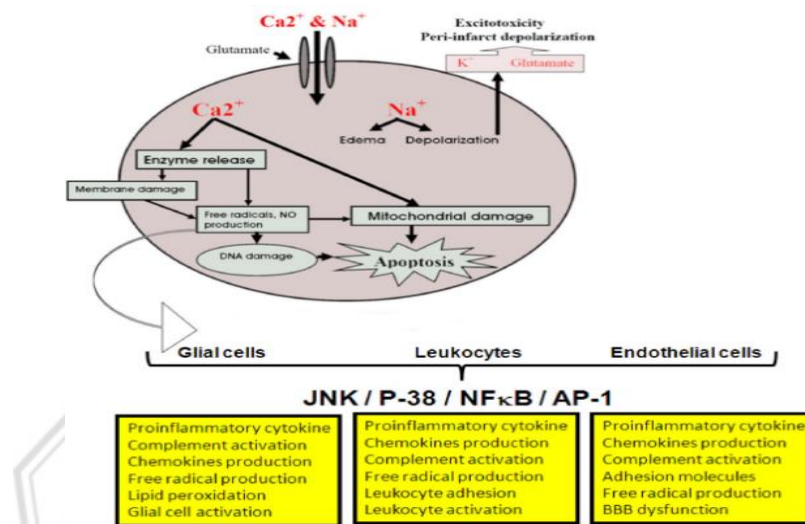
Hematoma subdural terjadi ketika terkumpulnya darah dibawah dura dan ini sering terjadi karena trauma. Meskipun prevalensi terjadinya stroke hemoragik rendah namun tingkat kematian karena stroke hemoragik ini cukup tinggi dibandingkan dengan stroke iskemik (Dipiro *et al.*, 2012).

2.4 Patofisiologi Stroke Iskemik

Patofisiologi stroke sangatlah kompleks dan melibatkan berbagai proses seperti kegagalan proses energi, hilangnya homeostasis ion sel, asidosis, peningkatan kadar kalsium intraseluler, toksisitas radikal bebas, sitotoksitas sitokin, aktivasi komplement, *Blood Brain Barrier*, aktivasi sel glial, dan infiltrasi leukosit. Peristiwa tersebut saling terkait dan terkoordinasi sehingga dapat menyebabkan nekrosis iskemik yang terjadi pada daerah iskemik. Dalam beberapa menit inti dari jaringan otak terjadi pengurangan aliran darah yang dapat mengakibatkan kematian sel nekrotik. Morfologi dari nekrosis ditandai dengan pembengkakan awal dari sel dan organel yang kemudian diikuti oleh membran plasma (Woodruff *et al.*, 2011).

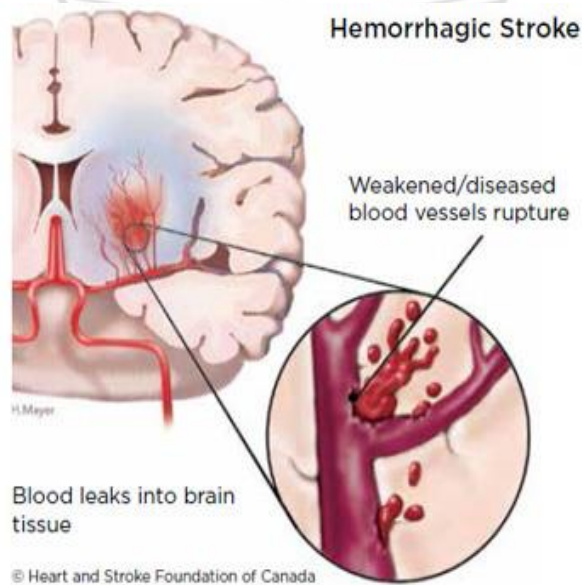
Stroke iskemik dapat bermanifestasi dalam bentuk trombotik stroke, stroke emboli, atau hipoperfusi. Terganggunya pembuluh darah membuat pasokan darah ke otak juga terganggu, hal tersebut merupakan sebagian besar penyebab utama stroke akut (85-90%). Sirkulasi yang rendah pada metabolisme aerobik membuat jaringan otak rentan teradap efek iskemia. Dengan demikian, bagian dari parenkim otak (inti) mengalami kematian langsung dan sebagian masih berpotensi untuk pemulihan (penumbra) (Deb *et al.*, 2010). Penumbra iskemik merupakan wilayah yang berbatasan dengan inti infrak yang mewakili wilayah dimana ada kesempatan untuk pemulihan dengan terapi pasca teradinya stroke (Woodruff *et al.*, 2011). Konsep penumbra iskemik yaitu dengan menurunkan kondisi iskemik pada pusat inti dengan perfusi kurang dari 10-12ml/100g/menit dan wilayah iskemik disekitarnya yang dikelilingi oleh penumbra mengalami kondisi hipoperfusi yang kritis yaitu kurang dari 18-20ml/100g/menit dan beresiko kematian dalam beberapa jam dan neuron sebagian besar mengalami disfungsi, namun masih dapat dipulihkan. Kondisi tersebut mendukung intervensi farmakologis awal untuk re-kanalisasi, karena tidak hanya akan menyelamatkan saraf dan sel glial pada penumbra, tetapi juga sel-sel glial pada sentra-sentra netral pada zona iskemik inti, dengan demikian dapat membatasi perluasan jaringan infrak (Deb *et al.*, 2010).

Mekanisme patofisiologi utama dari stroke iskemik ialah berasal dari kegagalan energi iskemik yang diinduksi ke arah depolarisasi neuron. Aktivasi reseptor glutamat meningkatkan Ca^{2+} , Na^{+} , dan K^{+} pada intraseluler yang kemudian dilepaskan ke ruang ekstraseluler. Peningkatan kadar Ca^{2+} di intraseluler mengaktifkan protease, lipase, dan endonuklease. Radikal bebas yang dihasilkan berakibat merusak membran mitokondria dan DNA yang kemudian memicu kematian sel dan menginduksi pembentukan mediator inflamasi yang kemudian mendorong aktivasi sel glial, sel endotel, dan infiltrasi leukosit (Woodruff *et al.*, 2011)



Gambar 3 Mekanisme Seluler dan Patofisiologi Stroke Iskemik (Woodruff et al., 2011)

2.5 Patofisiologi Stroke Hemoragik



Gambar 4 Stroke Hemoragik (Heart and Stroke Fondation, 2017)

Stroke hemoragik terjadi karena pecana pembuluh darah di otak. Merupakan efek berbahaya dari hipoksia karena terganggunya vaskular, efek iritasi dari rilisnya darah parenkim otak dan pembuluh darah, dan terjadinya ICP karena perdarahan. Dalam hal ini stroke hemoragik lebih berbahaya dari stroke iskemik. Ada dua jenis stroke hemoragik yang berbahaya yaitu perdarahan intraserebral dan perdarahan subarachnoid, namun hal ini hanya sekitar 10-15% dari semua angka kejadian stroke permealitas (P. Deb *et al*, 2010).

Patofisiologi *intracerebral hemorrhage* (ICH) berasal ketika terjadinya faktor resiko pada pembuluh darah seperti hipertensi arteri sulit dikendalikan) dan kerusakan saraf akibat tekanan hidrostatik *intracerebral hemorrhage* (ICH). Kebanyakan kasus *intracerebral hemorrhage* (ICH) terjadi ketika penetrasi mengecil (50-700 μ m) mengakibatkan arteri pecah hingga darah arteri bocor ke parenkim otak. Volume perdarahan *intracerebral hemorrhage* (ICH) sering dibagi menjadi tiga kategori: kecil ketika <30 cm, menengah antara 30 dan 60 cm, dan besar ketika > 60 cm (Constanza R. and Charlotte C, 2014).

Adanya gangguan *blood brain barrier*, kebocoran cairan dan protein dapat memicu edema berkontribusi dengan otak, yang biasanya meningkat selama beberapa hari dan secara lebih lanjut dapat merusak otak. Beberapa edema terbentuk pasca *intracerebral hemorrhage* (ICH), dimana edema yang terbentuk adalah edema vasogenik. Terdapat dua fase pembentukan edema pasca *intracerebral hemorrhage* (ICH): (i) tahap sangat dini (beberapa jam pertama) yang melibatkan tekanan hidrostatik dan penyusutan koagulasi dengan adanya pembekuan serum ke jaringan sekitar; (ii) tahap kedua (beberapa hari pertama) dimana pembekuan kaskade dan trombin diproduksi (yang juga menginduksi inflamasi infiltrasi dan pembentukan bekas luka) (Constanza R, 2014).

Subarachnoid hemorrhage (SAH) terjadi akibat pembuluh darah pecah sehingga mengakibatkan darah mengalir keluar dari otak. Ruang berisi cairan yang mengelilingi otak (ruang subarachnoid) akan cepat terisi penuh dengan darah sehingga disebut *Subarachnoid hemorrhage* (SAH), penyebab umum yang paling sering terjadi ialah gangguan seperti tekanan yang tinggi pada pembuluh darah yang disebut aneurisma. Aneurisma merupakan pembengkakan yang berbentuk bulat atau tidak teratur dalam arteri di mana dinding pembuluh darah menjadi

lemah dan rentan terjadinya terhadap ruptur atau pecah (Silva D.A.D, 2014). Hal ini menimbulkan defisit neurologis fokal pada *subarachnoid hemorrhage* (SAH) yang bisa terjadi pada perdarahan intraparenchymal (aneurisma intrakranial yang mungkin sebagian terdapat dalam parenkim otak) (Norrving B, 2014).

2.6 Faktor Risiko

Faktor risiko stroke dibagi menjadi non-modifikasi dan dapat dimodifikasi. Termasuk faktor risiko non-modifikasi adalah usia, jenis kelamin, dan genetik sedangkan faktor risiko yang dapat dimodifikasi diantaranya adalah hipertensi, diabetes melitus, atrial fibrilasi, merokok, dislipidemia, dan lainnya (Arboix Adria, 2015).

Pencegahan terhadap faktor risiko memiliki peran penting dalam menangkal morbiditas dan mortalitas yang terkait dengan stroke iskemik. Diperkirakan bahwa 50% dari stroke dapat dicegah melalui kontrol faktor risiko yang dapat dimodifikasi dan perubahan gaya hidup. Pencegahan terhadap stroke telah ditetapkan, American Heart Association dan Association Stroke American telah menerbitkan pedoman yang telah diperbaharui untuk pencegahan sekunder dari stroke. Diantara faktor-faktor risiko stroke hipertensi sangat berpengaruh untuk terjadinya stroke iskemik dan stroke hemoragik yang mengarah pada perdarahan intrakranial (Legge *et al.*, 2012).

2.6.1 Faktor yang Tidak Dapat Dimodifikasi

a. Umur

Stroke merupakan salah satu penyakit yang banyak menyerang orang tua, beberapa tahun terakhir tingkat insiden stroke pada pediatrik telah mengalami peningkatan. Meskipun kelompok usia muda yaitu umur 25 sampai 44 tahun berada pada risiko stroke yang rendah, namun beban kesehatan akan menjadi lebih tinggi karena besarnya risiko yang terjadi bila stroke terjadi pada pasien dengan usia produktif. Efek kumulatif dari penuaan sistem kardiovaskular dan sifat progresif dari faktor risiko stroke dalam jangka waktu yang lama dapat mengakibatkan meningkatnya risiko stroke baik stroke iskemik maupun stroke hemoragik (Goldstein *et al.*, 2011).

b. Jenis Kelamin

Prevalensi teradinya stroke pada wanita lebih besar dibandingkan pada laki-laki (Kelly et al, 2003; Di Carlo et al, 2003; Kapral et al, 2005). Studi sebelumnya yang didasari oleh etiologi menyebutkan bahwa penyebab stroke mungkin berbeda untuk setiap jenis kelamin, karena perbedaan fisiologi antara laki-laki dan perempuan. Meskipun angka kejadian stroke pada usia tertentu lebih tinggi pada laki-laki, namun hasil terburuk terjadi pada perempuan (Niewada et al, 2005; Reeves et al, 2008). Perbedaan ini akan menjadi semakin signifikan pada beberapa penelitian selanjutnya (Changshen Yu *et al.*, 2015).

c. Genetik

Berdasarkan studi kohort meta analisa menunjukkan bahwa keluarga yang positif terkena stroke dapat meningkatkan resiko terjadinya pada anak sekitar 30%. Pada perempuan yang memiliki riwayat keluarga stroke lebih poten terserang dari pada laki-laki. Peningkatan resiko stroke pada orang dengan riwayat keluarga positif stroke dapat dimediasi melalui beberapa mekanisme, seperti : heritabilitas faktor resiko stroke karena genetik, adanya kerentanan terhadap efek dari faktor resiko, keluarga mempengaruhi budaya maupun gaya hidup seseorang, interaksi antara faktor genetik dan lingkungan (Goldstein *et al.*, 2011).

2.6.2 Faktor yang Dapat Dimodifikasi

a. Merokok

Merokok merupakan faktor resiko independen untuk stroke iskemik. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa paparan asap lingkungan meningkatkan resiko penyakit kardiovaskular termasuk stroke (Lambert, 2011). Tingkat kematian penyakit stroke karena merokok di Amerika Serikat pertahunnya diperkirakan sekitar 21.400 (tanpa ada penyesuaian untuk faktor resiko) dan 17.800 (setelah ada penyesuaian), ini menunjukkan bahwa rokok memberikan kontribusi terjadinya stroke yang berakhir dengan kematian sekitar 12% sampai 14% (Goldstein *et al.*, 2011).

b. Diabetes Mellitus

Diabetes meningkatkan risiko stroke karena dapat menyebabkan penyakit pembuluh darah di otak (AHA, 2015). Diabetes juga merupakan faktor resiko teradinya stroke iskemik. Dalam Honolulu Heart Program, subjek dengan

penyakit diabetes dan hiperglikemia asimtomatik menunjukkan peningkatan terjadinya stroke iskemik. Namun, tidak semua stroke iskemik disebabkan oleh diabetes. Prevalensi diabetes adalah 18-32% pada infark atherotrombotik, 20-32% pada infark lacunar, dan 8-21% pada kardioembolik (Soler *et al.*, 2010).

c. Hipertensi

Hipertensi merupakan faktor resiko yang paling penting untuk dimodifikasi pada pasien stroke. Hipertensi berkontribusi 60% dalam penyebab stroke dengan melalui beberapa mekanisme seperti atheroma di karotis, disfungsi ventrikel kiri dan fibrilasi atrium. Percobaan secara acak pada pencegahan stroke primer yang dilakukan pada usia setengah baya dan usia lanjut menegaskan bahwa dengan mengobati hipertensi dapat mengurangi angka kejadian stroke (Legge *et al.*, 2012).

The Farmingham Heart Study membandingkan peningkatan relatif resiko penyakit kardiovaskuler pada 2 pasien yang memiliki tekanan darah yang berbeda. Pada pasien dengan tekanan darah antara 130/85 hingga 139/89 dibandingkan dengan pasien yang memiliki tekanan darah lebih rendah dari 120/80, hasilnya resiko penyakit jantung koroner dan stroke meningkat secara linear bila tekanan darah lebih tinggi dari 115/75. Kematian karena stroke iskemik dan infark miokard juga meningkat secara linear dan progresif ketika tekanan darah di atas 115/75. *The Farmingham Heart Study* juga menyebutkan bahwa hipertensi pada stroke berkaitan dengan adanya infark atherothrombotik. Dengan demikian, hipertensi merupakan faktor resiko utama penyebab stroke, sebab nilai sistolik dan diastolik sangat berkontribusi untuk menyebabkan stroke saat nilai tersebut tinggi atau mengalami kenaikan. Dalam penelitian kohort prospektif skala besar telah diamati bahwa peningkatan tekanan darah sekitar 140/90 hingga 160/94 dapat meningkatkan resiko stroke, sehingga disarankan untuk melakukan penurunan tekanan darah karena dapat mengurangi resiko stroke hingga 40% (Soler *et al.*, 2010).

d. Atrial fibrilasi

Atrium fibrilasi merupakan penyebab stroke paling umum sekitar 50% akibat emboli yang bersumber dari jantung. Penyebab umum stroke kardioembolik lainnya adalah infark miokard sekitar 30% (Soler *et al.*, 2010). Jantung memiliki

sejumlah ruang yang berbeda yang mempersiapkan darah untuk mengambil oksigen dan nutrisi ke seluruh tubuh sebelum memompa keluar tubuh. Atrial Fibrilasi adalah suatu istilah dimana denyut jantung tidak teratur. Irama normal jantung sehat mengosongkan ruang jantung darah yang masuk dan mengangkut seluruh tubuh. Jika jantung berdetak tidak teratur dan cepat, tidak bergerak darah dengan cepat melalui jantung, dan aliran darah dapat menjadi lamban. Hal ini dapat mengakibatkan pembekuan darah yang melepaskan diri dan perjalanan ke otak atau bagian lain dari tubuh. Jika bekuan menuju otak dapat memblokir arteri dan menyebabkan stroke. Sel-sel otak kekurangan darah karena arteri yang tersumbat, menyebabkan cacat permanen atau kematian (Stroke Foundation, 2016).

2.7 Tanda dan Gejala Stroke

Tanda dan gejala stroke penting untuk diidentifikasi secara signifikan. Gejala paling umum yang dapat diidentifikasi diantaranya ialah sekitar 2% mati rasa dan kelumpuhan, 97% merasa cemas, 1% kesulitan berbicara, dan 96% mengalami pusing (Jones *et al.*, 2010).

2.8 Penatalaksanaan Terapi Umum Stroke

Terapi yang dilakukan pada penderita stroke bertujuan utama untuk mengurangi cedera neurologis yang sedang berlangsung, penurunan angka kematian dan kecacatan jangka panjang, mencegah komplikasi imobilitas sekunder dan disfungsi neurologis, serta mencegah kekambuhan stroke. Pendekatan awal yang dilakukan pada pasien stroke akut adalah memastikan pernafasan dan fungsi jantung yang memadai serta menentukan jenis stroke iskemik atau hemoragik secara cepat dari *CT scan*. Pada stroke iskemik dievaluasi beberapa lama onset gejala terjadi untuk menentukan terapi reperfusi. Pasien dengan tekanan darah tinggi harus ditangani karena hal ini dapat berisiko menurunkan aliran darah yang dapat memperburuk gejala. Tekanan darah tersebut harus diturunkan jika melebihi 220/120 mmHg atau terbukti adanya diseksi aorta, infark miokard akut, edema pulmonar atau ensefalopati hipertensi. Obat untuk menurunkan tekanan darah yang dapat dipakai antara lain obat-obat *short acting* secara parenteral seperti labetalol, nikardipin, dan nitroprusid. Kondisi pasien

harus selalu dipantau untuk mencegah komplikasi makin memburuk (Dipiro *et al.*, 2015).

Manajemen stroke hemoragik dapat dilihat dari penyebab perdarahan (misalnya, tekanan darah tinggi, penggunaan obat-obatan antikoagulan, trauma kepala, pembuluh darah malformasi). Kebanyakan pasien dipantau secara ketat di unit perawatan intensif selama dan setelah stroke hemoragik. Perawatan awal seseorang dengan stroke hemoragik mencakup beberapa komponen yaitu (1) menentukan penyebab perdarahan, (2) mengontrol tekanan darah (3) menghentikan semua obat yang dapat meningkatkan perdarahan (misalnya, warfarin, aspirin). Jika pasien telah menggunakan warfarin, perawatan khusus seperti faktor VIIa atau transfusi faktor pembekuan darah, dapat diberikan untuk menghentikan pendarahan yang sedang berlangsung, (4) mengukur dan mengendalikan tekanan dalam otak. Tekanan dalam otak dapat diukur dengan menggunakan alat yang dikenal sebagai tabung *ventriculostomy*, melalui tengkorak ke daerah otak yang disebut ventrikel. Jika tekanan yang ditinggikan, sejumlah kecil cairan serebrospinal dapat dihilangkan dari ventrikel. Alat *ventriculostomy* juga dapat digunakan untuk mengalirkan darah yang telah dikumpulkan di otak akibat stroke. Prosedur ini dapat dilakukan di samping tempat tidur pasien atau di ruang operasi (Louis R.C,2015).

Penatalaksanaan terapi stroke hemoragik pada pasien ialah harus dirawat di ICU jika volume hematoma >30 mL, perdarahan intraventrikuler dengan hidrocefalus, dan keadaan klinis cenderung memburuk. Jika didapatkan tanda tekanan intrakranial meningkat, posisi kepala dinaikkan, posisi kepala dan dada di satu bidang, pemberian manitol dan hiperventilasi (pCO₂ 20-35 mmHg). Serta Tekanan darah harus diturunkan sampai tekanan darah premorbid atau 15-20% bila tekanan sistolik >180 mmHg, diastolik >120mmHg, MAP >130 mmHg, dan volume hematoma bertambah (Ismail S, 2011).

2.9 Terapi Khusus Stroke Iskemik

Berdasarkan *guidelines American Stroke Association* (ASA), untuk pengaturan stroke iskemik secara umum ada dua terapi farmakologi yang direkomendasikan dengan *grade A* yaitu terapi intravena t-PA dengan onset 3 jam dan aspirin dengan onset 48 jam (Dipiro *et al.*, 2012).

Tabel 1 Rekomendasi Farmakoterapi untuk Stroke Iskemik (Dipiro *et al.*, 2015)

	Recommendation	Evidence^a
Acute treatment	Alteplase 0.9 mg/kg IV (max 90 mg) over 1 h in select patients within 3 h of onset	IA
	Alteplase 0.9 mg/kg IV (max 90 mg) over 1 h between 3 and 4.5 h of onset	IB
	Aspirin 160–325 mg daily started within 48 h of onset	IA
Secondary prevention		
Noncardioembolic	Antiplatelet therapy	IA
	Aspirin 50–325 mg daily	IA
	Clopidogrel 75 mg daily	Ila B
	Aspirin 25 mg + extended-release dipyridamole 200 mg twice daily	IB
Cardioembolic (esp. atrial fibrillation)	Vitamin K antagonist (INR = 2.5)	IA
	Dabigatran 150 mg twice daily	2B
Atherosclerosis	Intense statin therapy	IB
All patients	BP reduction	IA

2.9.1 Neuroprotektan

Terapi neuroprotektan digunakan untuk mencegah cedera *irreversibel* pada neuron yang masih berpotensi pulih pada area iskemik. Salah satu tindakan agen neuroprotektif bertujuan pencegahan awal cedera iskemik. Banyak agen ini memodulasi neuronal reseptor untuk mengurangi pelepasan rangsang neurotransmitter, yang berkontribusi merusak efek dari iskemia pada sel (Norrving Bo., 2014).

Hingga saat ini telah banyak penelitian yang dilakukan untuk mengetahui manfaat dari neuroprotektan yang diduga dapat melindungi sel neuron dari kematian akibat stroke iskemik akut. Beberapa diantaranya adalah golongan penghambat kanal kalsium (nimodipin, flunarisin), antagonis reseptor glutamat (aptiganel, gavestinel, selfotel), agonis GABA (klokmethiazol), penghambat peroksidasi lipid (tirilazad), antibodi anti-ICAM-1 (enlimomab), dan aktivator metabolik (piracetam, sitiolin). Pemberian obat golongan neuroprotektan sangat diharapkan dapat menurunkan angka kecacatan dan kematian. Terdapat beberapa bukti bahwa piracetam mampu meningkatkan pemanfaatan glukosa dan metabolisme sel di otak. Uji coba secara terkontrol pada pasien dengan stroke subakut (n=203) menunjukkan bahwa penggunaan piracetam 4.800 mg setiap hari

yang diberikan selama 12 minggu atau 6 minggu dapat mengurangi gejala aphasia (McEvoy, 2008).

2.9.1.1 Piracetam

Salah satu penelitian terkait obat golongan neuroprotektan yaitu pirasetam pada *Role of piracetam in cerebral palsy disease*, dikatakan bahwa pirasetam merupakan obat nootropik yang memiliki efek terapi pada beberapa pasien dengan defisit neurologi terutama jika berada dalam keadaan hipoksia. Studi ini menunjukkan bahwa pirasetam memiliki manfaat peningkatan fungsi motorik dan mental pada penderita kelumpuhan otak. Pirasetam dengan dosis 120mg/kg BB menunjukkan efek yang paling maksimal dibandingkan dengan pirasetam dosis 40mg/kg BB, 80mg/kg BB, dan plasebo (Elgendy *et al.*, 2012).

2.9.2 Terapi Trombolitik

Terapi trombolisis dengan alteplase IV dan aktivator plasminogen jaringan (t-PA) menjadi satu-satunya terapi akut yang disetujui oleh *Food and Drug Administration* FDA untuk terapi stroke iskemik. Penggunaan trombolisis secara IV menunjukkan hasil yang lebih baik pada banyak pasien. Uji coba terbaru telah menunjukkan efek terapeutik dapat diperpanjang hingga 4,5 jam pada pasien tertentu dan pengobatan dini lebih memungkinkan untuk menghasilkan hasil yang lebih baik (Bansal *et al.*, 2013).

2.9.2.1 Alteplase

Alteplase dimulai dalam 4,5 jam dari onset gejala mengurangi kecacatan dari stroke iskemik, dengan pemberian dan pengelolaan alteplase 0,9 mg/kg (maksimum 90 mg) IV lebih dari 1 jam, dengan 10% diberikan sebagai bolus awal atas 1 menit. Pada pemberian ini dihindari pemberian antikoagulan dan terapi antiplatelet selama 24 jam dan memantau pasien dalam peningkatan tekanan darah, respon, dan perdarahan (Dipiro *et al.*, 2015).

Alteplase akan memulai pembentukan fibrinolisis jika diberikan secara intravena. FDA menyetujui penggunaan alteplase intravena pada tahun 1996 berdasarkan hasil studi *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS). Pada pasien yang diobati dengan alteplase memiliki probabilitas lebih tinggi dari 30% untuk pulih setelah 3 bulan pengobatan (Bansal *et al.*, 2013).

2.9.3 Antiplatelet

Pasien yang telah mengalami stroke iskemik akut atau TIA akan menerima terapi antitrombotik jangka panjang untuk pencegahan sekunder. Pada pasien stroke nonkardioembolik diperlukan juga terapi antiplatelet

Dalam studi meta-analisis, manfaat terapi antiplatelet pada pasien dengan gangguan atherothrombotik diperkirakan sebesar 22%. Aspirin merupakan pilihan terbaik sampai saat ini yang dianggap sebagai agen tunggal lini pertama. Namun, literatur lain mendukung penggunaan clopidogrel dan produk kombinasi extended-release dipiridamol-aspirin (ERDP-ASA) sebagai tambahan agen lini pertama dalam pencegahan stroke sekunder (Dipiro *et al*, 2012).

2.9.3.1 Aspirin

Aspirin menurunkan jumlah mediator prostaglandin yang berasal dari turunan asam arakidonat dengan mekanisme penghambatan pada siklooksigenase-1 (COX-1). Mekanisme penghambatan tersebut melalui reaksi asetilasi dengan penambahan gugus samping serin sehingga menghasilkan susunan allosteric sub unit yang menjadikan aspirin menghambat COX-1 secara irreversible (Awtry and Loscalzo, 2000). Sebagai bentuk kompensasi penghambatan tersebut maka terjadi pergeseran pada COX-2 yang menghasilkan prostasiklin untuk memberikan efek anti-agregasi sehingga terjadi penundaan agregasi trombosit (Harvey and Champe, 2013).

Aspirin menghambat sintesis tromboksan A₂ dengan asetilasi irreversible enzim siklooksigenase. Prostaglandin tromboksan A₂ merupakan produk arakidonat yang menyebabkan trombosit untuk mengubah bentuk, melepaskan butiran mereka, dan agregat. Obat-obatan yang menentang jalur ini mengganggu agregasi platelet *in vitro* dan memperpanjang waktu perdarahan *in vivo* (Katzung, 2012).

Penggunaan aspirin untuk mengurangi kematian jangka panjang dan cacat karena stroke iskemik didukung oleh dua uji klinik secara acak. Dalam *International Stroke Trial* (IST), aspirin 300 mg/hari mengurangi kekambuhan stroke secara signifikan dalam 2 minggu pertama, mengakibatkan penurunan kematian yang signifikan dalam 6 bulan. Dalam *Chinese Acute Stroke Trial* (CAST), aspirin 160 mg/hari dapat mengurangi risiko kekambuhan dan kematian

pada 28 hari pertama, tapi kematian jangka panjang dan kecacatan tidak berbeda dibandingkan dengan plasebo. Dalam kedua uji coba, peningkatan kecil tapi signifikan dalam transformasi infark hemoragik yang ditunjukkan (Dipiro *et al*, 2012).

2.9.3.2 Clopidogrel

Clopidogrel juga merupakan antiplatelet yang bekerja dengan menghambat pengikatan irreversibel antara ADP dengan reseptornya pada trombosit sehingga trombosit tidak dapat mengaktifkan reseptor GP IIb/IIIa yang digunakan sebagai aktivator fibrinogen (Harvey and Champe, 2013). Adanya hambatan pengikatan dan pengaktifan fibrinogen tersebut menyebabkan tidak terbentuknya agen platelet dan tidak terjadi koagulasi darah. Clopidogrel merupakan antiplatelet yang sering digunakan setelah aspirin, karena keefektifannya yang lebih rendah dari aspirin (Yang *et al.*, 2014).

Berdasarkan studi *Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events* (CAPRIE) lebih dari 19.000 pasien dengan riwayat baik infark miokard (MI), stroke, atau penyakit arteri perifer (PAD) menggunakan clopidogrel 75 mg / hari dibandingkan dengan aspirin 325 mg / hari karena kemampuannya untuk menurunkan MI, stroke, atau kematian kardiovaskular. Dalam analisis akhir, clopidogrel (8% *relative risk reduction* [RRR]) lebih efektif daripada aspirin ($P = 0,043$) dan memiliki insiden serupa efek samping. Hal ini tidak berhubungan dengan diskrasia darah (neutropenia) dan digunakan secara luas pada pasien dengan aterosklerosis (Dipiro *et al*, 2012).

2.9.4 Antikoagulan

Antikoagulan bekerja mencegah terjadinya gumpalan darah dan emboli thrombus Contoh dari antikoagulan adalah warfarin dan heparin. Antikoagulan terutama digunakan untuk penderita stroke yang memiliki kelainan pada jantung yang dapat menimbulkan emboli (Bansal *et al.*, 2013).

2.9.4.1 Warfarin

Warfarin merupakan pengobatan yang paling efektif untuk pencegahan stroke pada pasien dengan fibrilasi atrial. Pada pasien dengan atrial fibrilasi dan sejarah stroke atau TIA, resiko kekambuhan pasien merupakan salah satu resiko tertinggi yang diketahui. Penggunaan warfarin dalam penggunaan sekunder stroke

nonkardioemboli tidak lebih dari asetosal 325 mg/hari dalam pencegahan berulangnya kejadian stroke. Pada penelitian lain menunjukkan bahwa penggunaan asetosal lebih aman pada stroke dengan stenosis intrakranial yang bersumber dari kardioemboli yang terutama bersumber di atrium (Fagan and Hess, 2008).

Pada tahun 2004 Cochrane Collaboration dengan penelitian sistematis review pada 22 percobaan yang melibatkan 23.547 pasien. Pasien diberikan heparin, antikoagulan oral dan trombin inhibitor setelah 2 minggu terjadinya stroke. Meskipun manfaat terapi antikoagulan terjadi pada lebih dari 9 pasien stroke iskemik per 1.000 pasien yang diobati, namun manfaat ini di ragukan kembali sebab muncul gejala perdarahan intrakranial pada 9 pasien per 1.000 pasien yang diobati. Pemberian awal heparin dalam waktu 48 jam dari onset setelah terjadinya gejala pada pasien stroke yang disebabkan oleh kardioembolik, dievaluasi dalam penelitian meta analisis terbaru dengan hasil tidak menunjukkan adanya penurunan yang signifikan dalam mencegah kekambuhan pada stroke iskemik atau perubahan tingkat tematian atau kecacatan (Shahpouri *et al.*, 2012).

2.9.5 Antihipertensi

Tekanan darah tinggi sering terjadi setelah stroke iskemik. Menurut data dari International Stroke Trial dan Stroke pada 40.000 pasien sekitar 20% stroke terjadi pada pasien yang memiliki tekanan darah tinggi (Norrving Bo, 2014). Di Amerika diperkirakan 72 juta orang memiliki hipertensi dengan tekanan darah sistolik >140mmHg dan diastolik >90mmHg. Sebuah uji Meta-analisis telah menunjukkan bahwa penurunan tekanan darah sekitar 30% sampai 40% dapat menurunkan resiko terjadinya stroke (Furie *et al.*, 2011).

Calcium channel blockers atau *diuretik thiazide* adalah alternatif baris pertama mungkin lebih baik dari inhibitor ACE atau ARB. Memang, ada beberapa bukti dari uji coba di pencegahan sekunder stroke bahwa obat yang bekerja menghambat sistem renin-angiotensin (ACE inhibitor, ARB, dan β blocker) mungkin kurang efektif untuk pencegahan stroke berulang dibanding diuretik dan calcium channel blockers (Rothwell, 2011).

2.9.6 Antihiperlipidemia

Statin merupakan golongan antihiperlipidemia dengan mengurangi risiko stroke sekitar 30% pada pasien dengan Penyakit arteri koroner dan lipid plasma yang meningkat. Mengobati pasien stroke iskemik, terlepas dari kolesterol awal, dengan terapi statin intensitas tinggi untuk mencapai pengurangan minimal 50% di LDL untuk pencegahan stroke sekunder (Dipiro *et al.*, 2015).

2.9.6.1 Simvastatin

Heart Protection Study memberikan bukti bahwa simvastatin 40 mg / hari mengurangi risiko stroke pada individu yang berisiko tinggi (termasuk pasien dengan riwayat stroke) sebesar 25% ($P < 0,0001$), bahkan pada pasien dengan konsentrasi LDL kurang dari 116 mg / dL. *The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol (SPARCL)* studi menunjukkan pada pasien stroke yang menggunakan atorvastatin 80 mg setiap hari mengurangi risiko stroke berulang oleh 16% dan kejadian koroner sebesar 42% sementara menyebabkan peningkatan enzim hati, namun tidak ada peningkatan miopati. Terapi statin adalah cara yang efektif untuk mengurangi risiko stroke dan harus dipertimbangkan pada semua pasien stroke iskemik (Dipiro *et al.*, 2008).

2.10 Terapi Khusus Stroke Hemoragik

2.10.1 Terapi Neuroprotektan

Neuroprotektan secara khusus didefinisikan sebagai "perlindungan neuron" dan berpotensi digunakan untuk melindungi otak dalam sejumlah kondisi otak yang berbeda termasuk penyakit parkinson, cedera otak traumatis dan stroke iskemik. Secara farmakologis dapat mencegah pembentukan gumpalan seperti antitrombotik atau antiplatelets, dan untuk memecah gumpalan seperti trombolitik, juga dapat menghasilkan pelindung saraf, golongan ini terutama menargetkan pembuluh darah otak yang disebut neuroprotektan ekstrinsik atau tidak langsung. Dalam kaskade ini, banyak target molekul farmakologi dapat dimodulasi untuk menghasilkan pelindung saraf. Beberapa peristiwa molekuler yang dapat ditargetkan oleh neuroprotektan meliputi antara lain: pelepasan glutamat, aktivasi reseptor glutamat, excitotoxicity, masuknya Ca^{2+} ke dalam sel, disfungsi mitokondria, aktivasi banyak enzim intraseluler, produksi radikal bebas, produksi oksida nitrat, apoptosis, dan inflamasi (Minnerup J, 2012). Dikenal dua

jenis obat-obat neuroprotektan seperti piracetam dan citicoline yang didasarkan pada patogenesis kerusakan sel otak yaitu (1) neuroprotektan yang mencegah kematian sel akibat iskemik injuri (2) neuroprotektan yang mencegah kematian sel akibat reperfusi injuri (Perdossi, 2004).

Hingga saat ini telah banyak penelitian yang dilakukan untuk mengetahui manfaat dari neuroprotektan yang diduga dapat melindungi sel neuron dari kematian akibat stroke iskemik akut. Beberapa diantaranya adalah golongan penghambat kanal kalsium (nimodipin, flunarisin), antagonis reseptor glutamat (aptiganel, gavestinel, selfotel), agonis GABA (klokmethiazol), penghambat peroksidasi lipid (tirilazad), antibodi anti-ICAM-1 (enlimomab), dan aktivator metabolik (piracetam, sitiolin). Pemberian obat golongan neuroprotektan sangat diharapkan dapat menurunkan angka kecacatan dan kematian. Terdapat beberapa bukti bahwa piracetam mampu meningkatkan pemanfaatan glukosa dan metabolisme sel di otak. Uji coba secara terkontrol pada pasien dengan stroke subakut (n=203) menunjukkan bahwa penggunaan piracetam 4.800 mg setiap hari yang diberikan selama 12 minggu atau 6 minggu dapat mengurangi gejala aphasia (McEvoy, 2008).

Salah satu penelitian terkait obat golongan neuroprotektan yaitu piracetam pada *Role of piracetam in cerebral palsy disease*, dikatakan bahwa piracetam merupakan obat nootropik yang memiliki efek terapi pada beberapa pasien dengan defisit neurologi terutama jika berada dalam keadaan hipoksia. Studi ini menunjukkan bahwa piracetam memiliki manfaat peningkatan fungsi motorik dan mental pada penderita kelumpuhan otak. Piracetam dengan dosis 120mg/kg BB menunjukkan efek yang paling maksimal dibandingkan dengan piracetam dosis 40mg/kg BB, 80mg/kg BB, dan plasebo (Elgendy *et al.*, 2012).

2.10.1.1 Citicoline

Citicoline merupakan molekul organik kompleks yang terdiri dari ribosa, pirofosfat, sitosin dan kolin yang mempunyai peran penting dalam metabolisme sel dan berpartisipasi dalam biosintesis fosfolipid membran sel. Hal ini merupakan prekursor molekul penting untuk sintesis fosfatidilkolin serta komponen penting dalam integritas membran sel dan untuk perbaikan (Rajguru M, 2014). Kolin merupakan basa nitrogen *trimethylated* yang masuk tiga jalur metabolik utama:

(1) sintesis fosfolipid melalui *phosphorylcholine*; (2) sintesis asetilkolin; dan (3) oksidasi betaine, yang berfungsi sebagai donor metil (Conant R, 2004).Citicoline meningkatkan metabolisme otak dengan meningkatkan sintesis asetilkolin dan memulihkan fosfolipid konten di otak. Citicoline digunakan sebagai insufisiensi otak dan beberapa gangguan neurologis lainnya, seperti stroke, trauma otak, dan penyakit parkinson. Citicoline dapat melewati sawar darah otak dan memperbaiki gangguan otak yang terkait. Citicoline meningkatkan penurunan memori, konsentrasi, kemampuan belajar, kewaspadaan, cedera otak, penyakit alzheimer, sakit kepala, pusing, dan tinnitus, meningkatkan fungsi kognitif, glaukoma, penyakit Parkinson, vaskular demensia. Dosis citicoline optimal ialah 500 mg per hari dan dapat naik menjadi 2.000 mg. Dapat disimpulkan bahwa citicoline secara sederhana dapat meningkatkan memori dan perilaku pada hasil akhirnya (Baraskar *et al*, 2012).

2.10.2 Diuretik Osmotik

Diuretik osmotik secara bebas disaring di glomerulus, reabsorpsi terbatas oleh tubulus ginjal, dan farmakologi. Diuretik osmotik diberikan dalam dosis yang cukup untuk meningkatkan secara signifikan osmolalitas plasma dan cairan tubular. Diuretik osmotik memberikan empat sifat farmakokinetik yaitu diuretik-gliserin (osmoglyn), mononitrate (ismotic), manitol (osmitrol), dan urea (ureaphil). Tempat mekanisme aksi diuretik osmotik adalah lengkung Henle. Adanya ekstraksi air dari kompartemen intraseluler dapat memperluas volume cairan ekstraseluler sehingga menurunkan kekentalan darah, dan menghambat pelepasan renin. Efek ini akan meningkatkan aliran darah di medula ginjal serta menghilangkan NaCl dan urea dari medula ginjal sehingga mengurangi tonisitas meduler (Brunton L, 2008).

Efek terapi osmotik terhadap tekanan intrakranial diduga dapat menyebabkan penyusutan otak setelah pergeseran air keluar dari substansi otak. Berbagai zat yang digunakan sebagai terapi osmotik, antara lain urea, gliserol, sorbitol, manitol, dan salin hipertonik. Meskipun efektif, urea tidak lagi digunakan karena memiliki berbagai efek samping termasuk mual, muntah, diare, hemoglobinuria, koagulopati, dan rebound hipertensi intrakranial. Gliserol dan

sorbitol dapat menurunkan tekanan intrakranial akan tetapi dapat menyebabkan hiperglikemia yang signifikan (White dkk, 2006).

2.10.2.1 Manitol

Manitol cukup efektif dan aman serta direkomendasikan oleh *Brain Trauma Foundation* dan *European Brain Injury Consortium* sebagai terapi osmotik pilihan (White dkk, 2006). Pasien dengan udem serebri dan kenaikan tekanan intrakranial dapat diberi larutan hipertonik mannitol (diuresis osmotik). Mannitol 25% dapat diberikan dalam dosis 0,5 – 1 g/kgBB dalam waktu 2-10 menit parenteral (PERDOSSI, 2011).

2.10.3 Antikoagulan

Antikoagulan bekerja mencegah terjadinya gumpalan darah dan emboli thrombus Contoh dari antikoagulan adalah warfarin dan heparin. Antikoagulan terutama digunakan untuk penderita stroke yang memiliki kelainan pada jantung yang dapat menimbulkan emboli (Bansal *et al.*, 2013).

2.10.3.1 Warfarin

Warfarin merupakan vitamin K antagonis yang menghambat γ -karboksilasi faktor pembekuan II, VII, IX, dan X. Efeknya diukur dengan rasio normalisasi internasional (INR), yang merupakan waktu protrombin pasien dibagi dengan rata-rata PT normal, indeks sensitivitas internasional reagen yang digunakan: (1) INR = 2,0-3,0 biasanya terapi; beberapa katup jantung (mis Starr-Edwards) membutuhkan INR dari 3,0-4,0 , (2) $\text{INR} \leq 2.0$ memberikan tindakan terapeutik yang tidak memadai dan kelebihan trombosis, (3) $\text{INR} > 3.0$ dikaitkan dengan peningkatan resiko perdarahan. Meskipun warfarin cepat menghambat vitamin K, penggumpalan atau plak protein yang produksinya akan terhambat dan memiliki waktu paruh setengah. Hal ini diperlukan penahan untuk menunda terjadinya tindakan terapeutik (perpanjangan INR) selama beberapa hari. Oleh karena itu, jika antikoagulan diperlukan untuk memiliki efek langsung, heparin dan/atau warfarin harus digunakan. Efek samping dari terapi warfarin meliputi pendarahan yang dapat terjadi dimana saja atau meluas ke pembuluh lain (Davey P, 2014).

Pada pasien yang mengalami perdarahan intrakranial atau pendarahan subaraknoid, semua jenis koagulan dan antiplatelet harus dihentikan selama periode akut sekurang-kurangnya 1 sampai 2 minggu dan segera mengatasi efek

dari warfarin dengan *fresh frozen* plasma atau dengan konsentrat protomin kompleks dan vitamin K (AHA/ASA, Class IIa, Level of evidence B). Protamin sulfat harus diberikan untuk mengatasi perdarahan intrakranial akibat pemberian heparin, dengan dosis tergantung pada lamanya pemberian heparin pada penderita tersebut. (AHA/ASA, Class I, Level of evidence B). Untuk pasien dengan infark hemoragik, pemberian antikoagulan dapat diteruskan tergantung kepada keadaan klinis yang spesifik dan indikasi penggunaan terapi antikoagulan (AHA/ASA, Class IIb, Level of evidence C) (PERDOSSI,2011).

2.10.4 Antifibrinolitik

Obat fibrinolitik biasanya diberikan secara intravena sehingga memberikan efek yang cepat. Golongan obat ini dapat dengan cepat melisis trombus dengan mengaktifkan plasminogen untuk membentuk plasmin yang merupakan enzim proteolitik untuk mendegradasi fibrin dan melarutkan trombus. Efek samping utama dari trombolitik adalah perdarahan, mual, muntah, dan obat streptokinase dapat menimbulkan reaksi alergi. Perdarahan biasanya dibatasi lokasinya untuk pemberian suntikan, akan tetapi terkadang stroke terjadi. Percobaan telah menunjukkan bahwa PCI (*percutaneous coronary intervention*) lebih efektif terhadap terapi lysis ketika dilakukan dalam waktu 90 menit dari pengobatan medis pertama. Streptokinase bukan merupakan enzim melainkan mengikat plasminogen yang beredar untuk membentuk kompleks aktivator yang mengkonversi plasminogen lebih lanjut menjadi plasmin. Karena terdapat kelebihan inhibitor plasmin dalam darah yang besar dapat menetralkan plasmin yang beredar sehingga perdarahan menjadi tidak terlalu parah. Dalam trombus konsentrasi inhibitor plasmin rendah, dan begitu juga streptokinase memiliki beberapa selektivitas terhadap plak (Neal M.J, 2012).

2.10.5 Antihipertensi

Tekanan darah tinggi sering terjadi setelah stroke iskemik. Menurut data dari International Stroke Trial dan Stroke pada 40.000 pasien sekitar 20% stroke terjadi pada pasien yang memiliki tekanan darah tinggi (Norrving Bo, 2014). Di Amerika diperkirakan 72 juta orang memiliki hipertensi dengan tekanan darah sistolik >140mmHg dan diastolik >90mmHg. Sebuah uji Meta-analisis telah

menunjukkan bahwa penurunan tekanan darah sekitar 30% sampai 40% dapat menurunkan resiko terjadinya stroke (Furie *et al.*, 2011).

Calcium channel blockers atau *diuretik thiazide* adalah alternatif baris pertama mungkin lebih baik dari inhibitor ACE atau ARB. Memang, ada beberapa bukti dari uji coba di pencegahan sekunder stroke bahwa obat yang bekerja menghambat sistem renin-angiotensin (ACE inhibitor, ARB, dan β blocker) mungkin kurang efektif untuk pencegahan stroke berulang dibanding diuretik dan calcium channel blockers (Rothwell, 2011).

Berdasarkan PERDOSSI 2011 mengenai *guideline* stroke sebagian besar (70-94%) pasien stroke akut mengalami peningkatan tekanan darah sistolik >140 mmHg. Sebesar 22,5- 27,6% diantaranya mengalami peningkatan tekanan darah sistolik >180 mmHg (BASC: Blood Preassure in Acute Stroke Collaboration 201; IST: International Stroke Trial 2002). Penurunan tekanan darah yang tinggi pada stroke akut sebagai tindakan rutin tidak dianjurkan, karena kemungkinan dapat memperburuk keluarga neurologis. Pada sebagian besar pasien, tekanan darah akan turun dengan sendirinya dalam 24 jam pertama setelah serangan stroke. Pada pasien stroke *intracerebral hemorrhage* akut (AHA/ASA, *Class IIb, Level of evidence C*), apabila TDS >200 mmHg atau Mean Arterial Preassure (MAP) >150 mmHg, tekanan darah diturunkan dengan menggunakan obat antihipertensi intravena secara kontiniu dengan pemantauan tekanan darah setiap 5 menit. Pada pasien *subarachnoid hemorrhage* (SAH) aneurismal, tekanan darah harus dipantau dan dikendalikan bersama pemantauan tekanan perfusi serebral untuk mencegah terjadinya perdarahan subaraknoid berulang Pada pasien stroke perdarahan subaraknoid akut, tekanan darah diturunkan hingga TDS 140-160 mmHg. Sedangkan TDS 160-180 mmHg sering digunakan sebagai target TDS dalam mencegah resiko terjadinya vasospasme, namun hal ini bersifat individual, tergantung pada usia pasien, berat ringannya kemungkinan vasospasme dan komorbiditas kardiovaskular (PERDOSSI, 2011).

Calcium channel blockers dapat mengurangi resistensi perifer dan tekanan darah yang tinggi. Mekanisme kerja CCB (*calsium channel blocker*) pada hipertensi menghambat masuknya kalsium ke dalam sel otot polos arteri. Verapamil, diltiazem, dan golongan dihidropiridin (amlodipine, felodipin,

isradipin, nicardipine, nifedipine, dan nisoldipin) sama-sama efektif dalam menurunkan tekanan darah, dan saat ini banyak disetujui untuk digunakan di Amerika Serikat. Nifedipine dan agen dihidropiridin lain yang lebih selektif sebagai vasodilator dan efek depresan pada jantung lebih rendah dari verapamil dan diltiazem. Pada beberapa studi epidemiologi peningkatan resiko infark miokard atau kematian terjadi pada pasien yang menerima *short-acting* nifedipine untuk hipertensi. Oleh karena itu disarankan bahwa dihidropiridin oral *short-acting* tidak boleh digunakan untuk hipertensi. *Sustained-release* kalsium bekerja pada tekanan darah lebih tepat untuk pengobatan hipertensi kronis (Katzung, 2012).

Nimodipine dan nicardipine adalah obat *calcium channel blocker* (CCB) yang terbukti bermanfaat selama pengobatan perdarahan akut subaraknoid sebagai profilaksis untuk membantu mencegah spasme. *Calcium channel blocker* (nimodipin) telah diakui dalam berbagai panduan penatalaksanaan perdarahan subaraknoid karena dapat memperbaiki keluaran fungsional pasien apabila vasospasme serebral telah terjadi. Pandangan akhir-akhir ini menyatakan bahwa hal ini terkait dengan efek neuroprotektif dari nimodipin (Perdossi, 2011).

2.10.5.1 Diuretik

Terapi diuretik dapat digunakan secara luas pada pasien dengan kondisi gagal jantung, gagal ginjal, hipertensi, dan edema perifer (Hansen *et al*, 2015). Dalam beberapa literatur juga disebutkan bahwa terapi diuretik terutama thiazide dapat mengurangi resiko stroke. Berdasarkan *Systolic Hypertension in the Elderly Program* (SHEP) Chlorthalidone dapat menurunkan 36% angka kejadian stroke. Penelitian Meta-analisis lainnya menyebutkan bahwa terapi diuretik lebih unggul dari terapi menggunakan ACEI. Namun terapi menggunakan diuretik rentan terjadi kerusakan pada organ target dibandingkan dengan terapi menggunakan ARB, ACEI, dan CCB sehingga pada praktek klinis diuretik jarang digunakan sebagai pengobatan *first-line* untuk pencegahan stroke primer (Ravenni *et al*, 2011).

Sediaan di Indonesia

Tabel 2 Tabel Sediaan Diuretik (MIMS, 2016)

Nama Obat	Nama Dagang Obat	Bentuk Sediaan, Kekuatan
Furosemid	Lasix ®	Tablet 40 mg
		Injeksi 20 mg/ 2 ml
Spironolakton	Diuvar ®	Injeksi 10 mg/ ml
	Carpiaton-25 ®	Tablet 25 mg
	Carpiaton-100 ®	Tablet 100 mg
	Spirolakton ®	Tablet 25 mg
		Tablet 100 mg

2.10.5.2 ACE Inhibitor

Aniotensin Converting-Enzyme Inhibitor (ACEI) merupakan golongan obat untuk hipertensi. ACEI juga diindikasikan untuk penyakit arteri koroner setelah terjadinya infark miokard. Secara fisiologis hipertensi awal terjadi karena adanya respon stres yang kompleks pada sistem saraf simpatik yang terkatit dengan sistem pada *Renin Angiotensin System* (RAS) (JL Izzo *et al*, 2011). Pada hipertensi sistem RAS telah dikaitkan dengan resiko stroke, sehingga blokade pada sistem RAS sangat disarankan untuk mendapatkan efek neuroprotektif. ACEI bekerja menghambat perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II sehingga terjadi vasodilatasi dan penurunan sekresi aldosteron. Selain itu, degradasi bradikinin juga dihambat sehingga kadar bradikinin dalam darah meningkat dan berperan dalam efek vasodilatasi ACEI. Vasodilatasi secara langsung akan menurunkan tekanan darah, sedangkan berkurangnya aldosteron akan menyebabkan ekskresi air dan natrium dan retensi kalium. Dalam JNC VII, ACEI diindikasikan untuk hipertensi dengan penyakit ginjal kronik (Nafrialdi, 2007). Penggunaan obat ini hanya pada pasien dengan stroke akut karena

penurunan tekanan darah pada periode akut (7 hari pertama) dapat mengakibatkan penurunan aliran darah serebral dan memperburuk gejala (Fagan and Hess, 2008).

Dalam sebuah studi literatur mengenai ACEI telah menghasilkan hasil yang berbeda dalam pencegahan stroke primer. Dalam studi *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE), Ramipril mengurangi angka kejadian stroke sekitar 32% dan stroke fatal sebesar 61% yang dibandingkan dengan placebo. Sebaliknya, pada studi *Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart* (ALLHAT), lisinopril kurang efektif dalam pencegahan stroke dibandingkan dengan terapi menggunakan diuretik (Ravenni *et al*, 2011).

Sediaan di Indonesia

Tabel 3 Tabel Sediaan ACEI (MIMS, 2016)

Nama Obat	Nama Dagang Obat	Bentuk Sediaan, Kekuatan
Captopril	Farmoten ®	Tablet 12,5 mg
		Tablet 25 mg
	Tensobon ®	Tablet 25 mg
	Tensicap ®	Tablet 12,5 mg
		Tablet 5 mg
Enalapril	Tenaten ®	Tablet 10 mg
Lisinopril	Odace ®	Tablet 10 mg
	Tensinop ®	Tablet 10 mg
		Tablet 5 mg
Perindopril	Bioprexum FC ®	Tablet 10 mg
		Tablet 5 mg
Ramipril	Anexia ®	Tablet 2,5 mg

	Tablet 5 mg
	Tablet 10 mg
Triatec ®	Tablet 2,5 mg
	Tablet 5 mg
	Tablet 10 mg
Cardace ®	Tablet 2,5 mg
	Tablet 5 mg
	Tablet 10 mg

2.10.5.3 Angiotensin Reseptor Blocker (ARB)

Angiotensin Receptor Blockers (ARB) merupakan golongan antihipertensi yang sangat efektif menurunkan tekanan darah dan juga memiliki toleransi yang baik. *Angiotensin Reseptor Blocker* yang sangat efektif dalam menurunkan tekanan darah pada pasien hipertensi dengan kadar renin yang tinggi seperti hipertensi renovaskular dan hipertensi genetik, tapi kurang efektif pada hipertensi dengan aktivitas renin yang rendah. Pemberian *Angiotensin Reseptor Blocker* menurunkan tekanan darah tanpa mempengaruhi frekuensi denyut jantung. Pemberian jangka panjang tidak mempengaruhi lipid dan glukosa darah. Dalam upaya menurunkan tekanan darah Antagonis angiotensin II (Ang II) menghambat aktivitas Ang II hanya di reseptor AT₁ dan tidak di reseptor AT₂, maka disebut juga AT₁-Bloker dan mekanisme ini dapat menurunkan tekanan darah dan memberikan proteksi organ target seperti jantung, pembuluh darah, dan ginjal (Nafrialdi, 2007).

Di Amerika dan Afrika ARB akan lebih efektif menurunkan tekanan darah apabila dikombinasikan dengan golongan diuretik atau CCB. Pada penelitian *Randomize Clinical Trial* menunjukkan bahwa ARB juga dapat memberikan manfaat yang sangat signifikan pada pasien dengan kondisi nefropati diabetik,

gagal jantung kronis akibat dari infark miokard, dan hipertensi dengan hipertrofi ventrikel kiri (Taylor *et al.*, 2011).

Sediaan di Indonesia

Tabel 4 Tabel Sediaan golongan ARB (MIMS, 2016)

Nama Obat	Nama Dagang Obat	Bentuk Sediaan, Kekuatan
Losartan	Acetensa ®	Tablet 50 mg
Eprosartan	Taveten FC ®	Tablet 600 mg
Irbesartan	Aprovel FC ®	Tablet 150 mg
		Tablet 300 mg
	Irbeten FC ®	Tablet 150 mg
		Tablet 300 mg
Valsartan	Diovan ®	Tablet 40 mg
		Tablet 80 mg
		Tablet 160 mg
	Varten FC ®	Tablet 80 mg
		Tablet 160 mg
Telmisartan	Micardis ®	Tablet 80 mg
		Tablet 40 mg
Olmesartan	Olmetec ®	Tablet 20 mg
		Tablet 40 mg
Candesartan	Blopress ®	Tablet 8 mg
		Tablet 16 mg
	Candotens ®	Tablet 8 mg
		Tablet 16 mg

2.10.5.4β-Bloker

Berbagai mekanisme penurunan tekanan darah akibat pemberian beta bloker dapat dikaitkan dengan hambatan reseptor β_1 , antara lain penurunan frekuensi denyut jantung dan kontraktilitas miokard sehingga menurunkan curah jantung, hambatan sekresi renin di sel-sel *jukstaglomeruler* ginjal dengan akibat penurunan

produksi angiotensin II, dan efek sentral yang mempengaruhi aktivitas saraf simpatis, perubahan pada *sensitivitas baroreseptor*, perubahan aktivitas neuron adrenergik perifer dan peningkatan biosintesis prostasiklin (Nafrialdi, 2007). β -blockers digunakan untuk mengobati hipertensi dimulai pada tahun 1960-an, namun pada saat itu β -blockers memiliki efek samping yang besar seperti pengambatan ganglionik dibandingkan dengan obat antihipertensi lainnya. Pada terapi hipertensi saat ini lebih banyak digunakan kelas terbaru dari β -blockers untuk antihipertensi seperti ACEI, ARB, dan CCB. Namun β -blockers masih banyak digunakan pada pasien hipertensi yang menderita infark miokard meskipun terapi tidak digunakan pada pasien hipertensi tanpa komorbiditas (Akbar *et al.*, 2014).

Sediaan di Indonesia

Tabel 5 Tabel Sediaan β -blockers (MIMS, 2016)

Nama Obat	Nama Dagang Obat	Bentuk Sediaan, Kekuatan
Atenolol	Farnorim ®	Tablet 50 mg
Bisoprolol	Bipro ®	Film-coated tablet 5 mg
Propanolol	Farmadal ®	Film-coated tablet 10 mg

2.10.5.5 Calcium Channel Blocker (CCB)

Calcium Channal Blocker merupakan golongan obat antihipertensi yang dapat melebarkan pembuluh darah dengan cara mengurangi fluks kalsium yang masuk ke dalam sel dan efektif dalam menurunkan tekanan darah (Elliot *et al.*, 2011). Antagonis kalsium menghambat influks kalsium pada sel otot pembuluh darah dan miokard. Di pembuluh darah, antagonis kalsium terutama menimbulkan relaksasi arterioli, sedangkan vena kurang dipengaruhi. Penurunan resistensi perifer ini sering diikuti oleh refleksi takikardia dan vasokonstriksi, terutama bila menggunakan golongan dihidropiridin kerja pendek (nifedipin). Sedangkan diltiazem dan verapamil tidak menimbulkan takikardia karena efek kronotropik negatif langsung pada jantung (Nafrialdi, 2007). Sebuah penelitian yang membandingkan efek dari CCB dengan plasebo untuk pengobatan atau

pencegahan stroke. Secara khusus dihasilkan pengobatan dengan nitredipin dapat mengurangi kejadian stroke fatal dan nonfatal sebesar 38%. CCB juga telah terbukti memberikan perlindungan yang lebih baik terhadap stroke dibandingkan dengan golongan antiipertensi lainnya seperti β -blocker, diuretik, dan ACEI. Hal ini telah diamati pada penelitian Meta-analisis yang melibatkan 4 percobaan, dimana hasilnya menunjukkan CCB telah terbukti memberikan manfaat dibandingkan ACEI (Ravenni *et al*, 2011).

Sediaan di Indonesia

Tabel 6 Tabel Sediaan golongan Calcium Channal Blocker (MIMS, 2016)

Nama Obat	Nama Dagang Obat	Bentuk Sediaan, Kekuatan
Verapamil	Isoptin SR ®	Caplet 240 mg
	Isoptin IR ®	Tablet 80 mg
Diltiazem	Cordila SR ®	Caplet 180 mg
	Farmabes ®	Injeksi 5 mg/ml
		Tablet 30 mg
	Dilmen ®	Tablet 60 mg
Nifedipine	Calcianta ®	Tablet 10 mg
		Tablet 5 mg
	Nifedin FC ®	Tablet 10 mg
	Farmalat film-coated ®	Tablet 10 mg
Nicardipine	Blistra ®	Injeksi 10 mg/10 ml
	Nicardex ®	Injeksi 1 mg/ml
	Perdipine ®	Injeksi 10 mg/10 ml
	Carsive ®	Injeksi 10 mg/10 ml
	Nidaven ®	Injeksi 10 mg/10 ml
	Tensilo ®	Injeksi 1 mg/ml
Amlodipine	Norvask ®	Tablet 10 mg
		Tablet 5 mg
	Amlogal ®	Tablet 5 mg

	Cardisan ®	Tablet 10 mg
		Tablet 5 mg
Nimodipine	Ceremax	Infusion 0,2 mg/ ml

2.10.2 Antidislipidemia

Tingginya kadar kolesterol dan LDL dapat meningkatkan resiko arterosklerosis. Aterosklerosis mempengaruhi berbagai daerah sirkulasi istimewa dan memiliki manifestasi klinis yang tergantung pada hambatan aliran darah tertentu yang terkena dampak. Salah satunya yaitu aterosklerosis pada arteri yang memasok darah ke sistem saraf pusat yang dapat menimbulkan stroke. Untuk itu, diperlukan terapi obat dalam pengelolaan dislipidemia, meningkatkan profil lemak, memperlambat perkembangan arterosklerosis, menstabilkan plak rawan-pecah, mengurangi resiko thrombosis arteri, dan memperbaiki prognosis (Goldszmidt and Capplan, 2013).

Tujuan terapi farmakologis pada dislipidemia terutama ditujukan pada penurunan kolesterol LDL, meningkatkan kolesterol HDL dan menurunkan kadar trigliserida. Salah satu obat yang direkomendasikan NCEP ATP-III (*National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*) adalah HMG CoA reduktase inhibitor (statin) (Isbandiyah, 2010). Beberapa penelitian menunjukkan statin tidak hanya aman dan memberikan toleransi yang baik, tetapi juga secara bermakna dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas akibat kardiovaskular. Oleh karena kadar LDL kolesterol kuat sekali kaitannya dengan kelainan arterosklerosis, maka diasumsikan bahwa terapi statin utamanya memakai patokan penurunan kadar kolesterol tersebut (Takemoto & Liao, 2001).

2.11 Penggunaan Nimodipin pada Pasien Stroke Hemoragik

Nimodipine dengan nama kimia isopropil-2-metoksietil-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrophenyl)dicarboxylate-3,5-piridin yang merupakan saluran kalsium dihidropiridin blocker yang dapat bertindak sebagai relaksasi otot polos arteri. Nimodipine berpotensi memiliki efek sitoprotektif dengan mengurangi masuknya kalsium kedalam sel-sel saraf. Nimodipin yang merupakan calcium channel blocker memiliki mekanisme menghambat transfer ion kalsium ke dalam sel-sel dan dengan demikian menghambat kontraksi otot polos vaskular. Pada

percobaan yang dilakukan pada hewan, Nimodipin memiliki efek lebih besar pada arteri di otak dibandingkan dengan arteri pada tubuh yang lainnya karena lebih lipofilik. Konsentrasi Nimodipin sebesar 12,5 ng/mL telah terdeteksi pada cairan serebrospinal pasien pendarahan Subarachnoid yang diobati dengan Nimodipin (FDA, 2006).

Berdasarkan studi *Clinical Practice Review: Acute Haemorrhagic Stroke* untuk terapi vasospasme, Nimodipin diberikan dalam 3 hari secara intravena dengan dosis 0,25 µg/kg/menit atau 1 mg/jam/70kg selama 2 jam kemudian ditingkatkan menjadi 2 mg/jam/70kg selama 7-10 hari, dan selanjutnya diberikan secara oral dengan dosis 60 mg setiap 4 jam selama 21 hari. Hal ini dapat memperbaiki dan mengurangi defisit neurologi pada pasien SAH (Worthley *et al*, 2000).

Menurut *American Heart Association* pemberian Nimodipine sebagai profilaksis terbukti berkhasiat dalam mengurangi resiko iskemia sekunder dan kondisi terburuk dari iskemia. Pedoman *American Heart Association* terbaru merekomendasikan pemberian oral Nimodipine pada dosis 60 mg setiap 4 jam selama 21 hari. Rekomendasi yang diberikan berdasarkan data yang berkaitan dengan pemberian Nimodipine secara oral terbukti aman dan efek samping terjadinya hipotensi jarang ditemukan. Penelitian terbaru berusaha menunjukkan bahwa pemberian Nimodipine secara intravena dapat memberikan efek menguntungkan yang setara dalam pemberian oral, namun metode pemberian secara intravena ini masih sering dikaitkan pada terjadinya efek samping hipotensi (Zepatero and Hantson, 2011).

Dalam penelitian yang berjudul *Medical Management of Cerebral Vasospasm following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Review of Current and Emerging Therapeutic Interventions* disebutkan bahwa penggunaan CCB dapat mengurangi resiko buruk dari stroke hemoragik, manfaat tersebut di ambil dari pemberian oral Nimodipine. Pemberian Nimodipine oral telah menjadi terapi standar dalam penetapan SAH setelah beberapa percobaan yang dilakukan dan didapatkan hasil yang baik. Nimodipine saat ini merupakan satu-satunya obat yang disetujui oleh *Food and Drug Administration AS* untuk pengobatan vasospasme serebral. Hal ini didukung dengan penelitian meta analisis terbaru

yang mengevaluasi 8 percobaan acak dengan 1514 pasien secara prospektif. Para peneliti menunjukkan bahwa dibandingkan dengan plasebo, Nimodipine secara signifikan dapat mengurangi defisit neurologis sebesar 38% dan infark serebral sebesar 48%. Selain itu pada analisis secara retrospektif menemukan bahwa Nimodipin merupakan pengobatan yang aman dan hemat biaya yang dapat meningkatkan harapan hidup dengan biaya yang rendah (Adamczyk et al, 2013). Pada penelitian lain yang berjudul *Drug treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage following aneurysms* melakukan penelitian terkait pemberian oral Nimodipin 60 mg setiap 4 jam sekali selama 21 hari yang telah direkomendasikan oleh American Stroke Association saat ini. Beberapa ahli telah mengusulkan pemberian oral Nimodipin 30 mg setiap 2 jam sekali lebih aman dan efektif untuk mengurangi vasospasme terutama untuk pasien dengan tekanan darah rendah. Vasospasme masih merupakan kondisi yang berbahaya setelah aSAH. Meskipun patogenesisnya belum jelas dan sudah banyak pengobatan yang dilakukan, namun hanya Nimodipin oral yang terbukti efektif (Liu *et.al*, 2016).